




**USE OF COMPITITIVE N-METHYL-D-ASPARTIC ACID ACCEPTOR ANTAGONIST
IN MEDICAL TREATMENT OF URINE INCONTINENCE****Publication number:** JP6183975**Publication date:** 1994-07-05**Inventor:** KAARU BURUUSU SOA**Applicant:** LILLY CO ELI**Classification:**

- international: A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/472;
A61K31/675; A61P13/02; A61P15/00; A61P25/02;
C07D217/22; C07D217/26; C07D401/04; C07D401/06;
C07D401/14; C07F9/62; A61K31/4427; A61K31/445;
A61K31/47; A61K31/472; A61K31/675; A61P13/00;
A61P15/00; A61P25/00; C07D217/00; C07D401/00;
C07F9/00; (IPC1-7): C07D401/04; C07D401/06;
C07D401/14; A61K31/47; A61K31/445; A61K31/675;
C07D217/22; C07D217/26; C07F9/62

- European: A61K31/445; A61K31/47; A61K31/675

Application number: JP19930182731 19930723**Priority number(s):** US19920919480 19920724**Also published as:**

 E P0580429 (A1)
 US 5192751 (A1)
 E P0580429 (B1)

[Report a data error here](#)**Abstract of JP6183975**

PURPOSE: To obtain a drug which contains a competitive N-methyl-D-aspartic acid antagonist as an active component and is useful for treatment for incontinence of urine such as myogenic acceleartory micturition caused by damages of central nervous system of inhibition in the cortex or under the cortex by cerebral hemorrhage, cerebral arteriosclerosis and the like. **CONSTITUTION:** This drug contains a competitive N-methyl-D-aspartic acid antagonist as an active component. As for the antagonist, (3S,4aR,6S,8aR) decahydro-6-(phosphonomethyl)-3-isoquinoline carboxylic acid, (3S,4aR,6S,8aR) decahydro-6-[1(2)H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-isoquinoline carboxylic acid are preferably used. The drug is preferably dosed by 0.1 to 25 mg/kg calculated as the active component per one day.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-183975

(43) 公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A A Y	9360-4C		
31/445	A A X	9360-4C		
31/675	A C V	8314-4C		
C 0 7 D 217/22				
217/26				

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-182731	(71) 出願人	590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー ELI LILLY AND COMPANY アメリカ合衆国46285インディアナ州イン ディアナポリス市、リリー・コーポレイ ト・センター (番地の表示なし)
(22) 出願日	平成5年(1993)7月23日	(72) 発明者	カール・ブレース・ソア アメリカ合衆国46033インディアナ州カー メル、ジェニングス・ドライブ4959番
(31) 優先権主張番号	9 1 9 4 8 0	(74) 代理人	弁理士 青山 蓓 (外1名)
(32) 優先日	1992年7月24日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

(54) 【発明の名称】 尿失禁の治療における競合的N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬の使用

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 活性成分として競合的NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 拮抗薬を含有する筋性尿意促進性尿失禁の治療のための製剤。

【効果】 皮質または皮質下の阻害中枢が卒中、パーキンソン病、多発性硬化、または脳動脈硬化症等の神経学的異常によって損傷されているか、脅かされていることに起因する筋性尿意促進性尿失禁の治療に有用である。

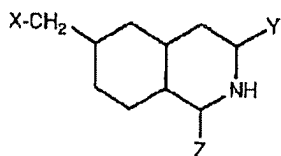
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性成分として競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬を含有する筋性尿意促進性尿失禁の治療のための製剤。

【請求項2】 競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬が式：

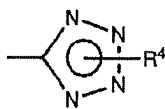
【化1】



I

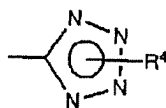
(式中、XはCO₂H、CO₂R³、CON(R⁴)₂、CONHSO₂R⁴、CONHCO₂R³、SO₃R³、PO₃(R⁴)₂、または基：

【化2】



であり；YおよびZの1方はCO₂H、CO₂R³、CON(R⁴)₂、CONHSO₂R⁴、CONHCO₂R³、または基：

【化3】



であって、YおよびZの他方は水素であり；R³はそれぞれ独立してC₁-C₁₆アルキル；フェニル置換C₁-C₄アルキル；ベンジル；フェニル環がハロゲン、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄アルコキシで置換されているベンジル；C₁-C₆アルカノイルオキシメチル；またはオキシメチルがC₁-C₄アルキルまたはC₄-C₇シクロアルキルで置換されているC₁-C₆アルカノイルオキシメチル；R⁴はそれぞれ独立して水素、C₁-C₁₆アルキル、フェニル置換C₁-C₄アルキル、またはフェニルを表す)で示される化合物またはその製剤的に許容される塩である請求項1の製剤。

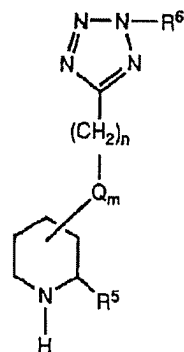
【請求項3】 競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬が(3S, 4aR, 6S, 8aR)デカヒドロ-6-(ホスホノメチル)-3-イソキノリンカルボン酸またはその製剤的に許容される塩である請求項2の製剤。

【請求項4】 競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬が(3S, 4aR, 6S, 8aR)デカヒドロ-6-[1(2)H-テトラゾール-5-イルメチル]-3-イソキノリンカルボン酸またはその製剤的に許容される塩である請求項2の製剤。

2

【請求項5】 競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬が式：

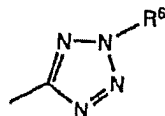
【化4】



II

(式中、R⁵はCO₂R⁷、CON(R⁸)₂、CONHSO₂R⁷、CONHCOR⁷、または基：

【化5】



R⁶は水素またはC₁-C₃アルキル；nは0、1、2または3；mは0または1；R⁷は水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、または経口エステル形成基；QはCH=；R⁸はそれぞれ独立して水素、C₁-C₄アルキル、またはフェニルを表す)で示される2R形の化合物またはその製剤的に許容される塩である請求項1の製剤。

【請求項6】 競合的N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬が(2R, 4S)-シス-4-[1(2)H-テトラゾール-5-イルメチル]-2-ピペリジンカルボン酸またはその製剤的に許容される塩である請求項5の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は尿失禁の治療における競合的N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬の使用に関する。

【0002】

【従来技術と発明が解決すべき課題】 通常、種々の臨床的膀胱異常は痙攣性または過活動性の膀胱平滑筋と少量の尿を蓄積する能力を特徴とする。これらの機能障害は、主要脊髄損傷または脊髄離断の後に見られる重篤な機能亢進から、大多数の患者に見られる様々な原因因子による中程度の膀胱排尿筋の機能亢進に及ぶ。この後者のグループの原因因子にはパーキンソン病、多発硬化、脳血管障害、脳動脈硬化症、中枢神経系疾患、および再発性膀胱感染症がある。これら患者の主な症状は、頻尿、夜

3

間頻尿、尿意促進、および促進性失禁である。これらの患者の治療は、通常膀胱の収縮性を阻害することにより、尿の蓄積を容易にするか、括約筋の活性（活動）を促進することにより流出抵抗を増大することを目的としている。薬理学的な管理は通常、第1のタイプの治療でなされていた。これらの患者の治療のためにムスカリン様抗コリン作動薬、3環系抗鬱剤、カルシウム拮抗薬、 β -アドレナリン作動アゴニスト、およびプロスタグランディン阻害物質等、様々な薬物が用いられてきた。プロバンテリン、オキシブチニン、またはジサイクロミン等の抗コリン作動薬は単独またはイミプラミン等の3環系抗鬱剤と一緒に用いて、ある膀胱機能亢進の患者に有用であることが分かった。しかしながら、これらの患者のほぼ50%が殆どまたは全く現在の薬物療法に反応しない。治療の失敗という結果は浪費であり、しばしば、膀胱の拡大、膀胱辺縁の脱神経、または選択的仙骨神経根切断等の重大な手術工程が必要となる。これら患者の管理における新規な薬理学的なアプローチは泌尿器科専門医が常に賛同するところである。本発明は競合的NMDA拮抗薬を含有し、筋性尿意促進性尿失禁の治療に有用な薬物を提供する。

【0003】尿失禁は2つのタイプ、促進性とストレス性に分けることができる。促進性タイプの尿失禁はさらに古典的文獻では2つのサブタイプ、即ち筋性尿意促進性尿失禁と感覚性促進性尿失禁に分かれる。筋性尿失禁は脊髄上中枢からの仙骨脊髄尿意中枢への過剰な興奮性遠心性インプットの存在を示唆している。筋性尿意促進性尿失禁は、パーキンソン病、多発性硬化、脳血管障害、脳動脈硬化症、および中枢神経系疾患に随伴する。感覚性促進性尿失禁は、膀胱一次性求心性線維から仙骨脊髄尿意中心への過剰な感覚性インプットの存在を示唆している。感覚性促進性尿失禁は通常、脊髄損傷および膀胱感染症に随伴する。興奮性アミノ酸は中枢神経系における興奮性神経伝達を仲介する重要な神経伝達物質群である。グルタミン酸およびアスパラギン酸は興奮性アミノ酸（EAA）受容体を活性化する2つの内因性リガンドである。2つのタイプのEAA受容体があり、それらはイオン向性および代謝向性であり、シグナル導入方法において相違する。NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）、AMPA（2-アミノ-3-（5-メチル-3-ヒドロキシイソオキサゾール-4-イル）プロパン酸）およびカイニン酸受容体のそれぞれのタイプを活性化するための選択的アゴニストとして特徴付けられる少なくとも3つの別個のイオン向性EAAがある。イオン向性EAA受容体はナトリウムに透過性のイオンチャンネル、NMDA受容体の場合はカルシウム透過性のイオンチャンネルと結合している。代謝向性受容体はG-タンパク質と会合した膜によりホスホイノシチド加水分解とリンクしており、キスクアリン酸（quisqualic acid）、イボテン酸（ibotenic acid）および（1S, 3R）-

4

1-アミノシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸により活性化される。NMDA受容体はナトリウムおよびカルシウムイオンが透過性のイオンチャンネルのゲートである、多くの別個の結合部位を有する巨大（マクロ）分子複合体である。ハンセンおよびクログスガード-ラーセン（Hansen & Krogsgaard-Larsen）, *Med. Res. Rev.*, 10, 55-94 (1990)。グルタミン酸、グリシン、ポリアミンの結合部位があり、イオンチャンネルの内側にはフェンサイクリジン（PCP）およびMK-801がその拮抗作用を発揮する部位がある。

【0004】競合的NMDA拮抗薬はグルタミン酸塩結合部位との相互反応を通してNMDA受容体を阻害する化合物である。NMDAグルタミン酸塩受容体に競合的に結合する特定の化合物の能力は放射性試薬結合検定によって測定する。マーフィーら（Murphy et al.）, *British J. Pharmacol.*, 95, 932-938 (1988)参照。拮抗薬はラット皮質ウエッジ検定法を用いてアゴニストと区別される。ハリソンおよびシモンズ（Harrison & Simmonds）, *British J. Pharmacol.*, 84, 381-391 (1984)参照。競合的NMDA拮抗薬の例としてD-2-アミノ-5-ホスホノペンタノン酸（D-AP5）、D-2-アミノ-5-7-ホスホノペンタノン酸（D-AP7）、CGS 19775、CPPene、およびCGP 37849をあげることが出来る。ショエップら（Schoepp et al.）, *J. Neur. Transm.* 85, 131-143 (1991)参照。NMDA受容体における神経伝達の拮抗薬は神経学的異常の治療に有用であろう。米国特許No. 4, 902, 695にはてんかん、脳卒中、不安症、脳虚血、筋痙攣等の神経学的異常、およびアルツハイマー症やハンチントン症等の神経変質性異常の治療に有用な一連の競合的NMDA拮抗薬が記載されている。米国特許No. 4, 968, 878には同様の神経学的異常や神経変質性異常の治療に有用な第2シリーズの競合的NMDA拮抗薬群が記載されている。

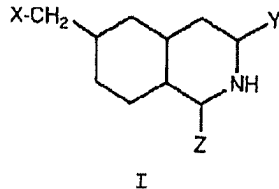
【0005】膀胱活動は仙骨脊髄の副交換神経の節前ニューロンによって制御されている。ドゥグラートら（DeGroat et al.）, *J. Auton. Nerv. Sys.*, 3, 135-160 (1981)。ヒトでは、膀胱副交換神経節前ニューロンが含まれている領域を含めて、仙骨レベル位の脊髄に最も高濃度のNMDA受容体が認められる。シャウら（Shaw et al.）, *Brain Res.*, 539, 164-168 (1991)。NMDA受容体は本来興奮性なので、これらの受容体を薬物でブロックすることは膀胱の活動を阻害するであろう。最近の研究によると、非競合的なNMDA拮抗薬であるMK-801は尿意を惹起するのに必要な容量を増大し、尿意収縮の大きさを減少する事が分かった。マギーら（Maggie et al.）, *Eur. J. Pharmacol.*, 181, 105-109 (1990)；ヨシヤマら（Yoshiyama et al.）, *Neurosci. Lett.* 126, 141-144 (1991)。しかしながら、これらの研究では、MK-801の阻害作用は立体特異的ではなく、MK-801の非特異的な膀胱阻害作用によるものであること

5

を示唆している。また、これらの研究では、MK-801は内分泌作用をも表し、それは、そのNMDA拮抗作用とは別である。別の研究では、MK-801を意識のある自由に運動するラットに投与すると尿意の頻度が増大することが示された。ベラおよびナデルハフト (Vera and Nadelhaft), *Neurosci.lett.*, 134, 135-138 (1991)。

【0006】本発明は哺乳類における筋性尿意促進性尿失禁の新規な治療法であって、治療が必要な哺乳類に有効量の競合的NMDA拮抗薬を投与することからなる方法 10
を提供するものである。本発明に用い得る1つの化合物群は式I:

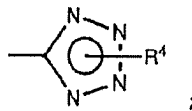
【化6】



I

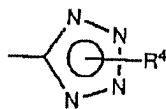
(式中、XはCO₂H、CO₂R³、CON(R⁴)₂、C 20
ONHSO₂R⁴、CONHCO₂R³、SO₃R³、PO₃
(R⁴)₂、または基:

【化7】



であり; YおよびZの1方はCO₂H、CO₂R³、CO 30
N(R⁴)₂、CONHSO₂R⁴、CONHCO₂R³、ま
たは基:

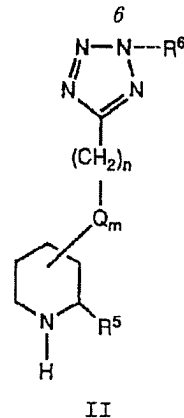
【化8】



であって、YおよびZの他方は水素であり; R³はそれ
ぞれ独立してC₁-C₁₆アルキル; フェニル置換C₁-C₄
アルキル; ベンジル; フェニル環がハロゲン、C₁-C₄
アルキルまたはC₁-C₄アルコキシで置換されているベン
ジル; C₁-C₆アルカノイルオキシメチル; またはオキ 40
シメチルがC₁-C₄アルキルまたはC₄-C₇シクロアル
キルで置換されているC₁-C₆アルカノイルオキシメチ
ル; R⁴はそれぞれ独立して水素、C₁-C₁₆アルキル、
フェニル置換C₁-C₄アルキル、またはフェニルを表
す)で示される化合物またはその製剤的に許容される塩
である。

【0007】第2の化合物群は、式II:

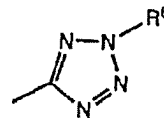
【化9】



II

(式中、R⁵はCO₂R⁷、CON(R⁸)₂、CONHS 50
O₂R⁷、CONHCOR⁷、または基:

【化10】



R⁶は水素またはC₁-C₃アルキル; nは0、1、2ま
たは3; mは0または1; R⁷は水素、C₁-C₄アルキ
ル、フェニル、または経口エステル形成基; QはCH
=; R⁸はそれぞれ独立して水素、C₁-C₄アルキル、
またはフェニルを表す)で示される2R形の化合物また
はその製剤的に許容される塩である。

【0008】「競合的NMDA拮抗薬」という語句は、
NMDA受容体のグルタミン酸塩結合部位と相互作用す
ることによりNMDA受容体をブロックする化合物を表
す。「C₁-C₁₆アルキル」という語句は、炭素数1-
16の直鎖または分枝状アルキル鎖を表す。代表的なC
1-C₁₆アルキルにはメチル、エチル、n-プロピル、
イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチ
ル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘ
キシル、2-メチルペンチル、n-オクチル、デシル、
ウンデシル、ヘキサデシル等がある。「C₁-C₆アルキ
ル」、「C₁-C₄アルキル」および「C₁-C₃アルキ
ル」という語句は、「C₁-C₁₆アルキル」に包含され
る。「フェニル置換C₁-C₄アルキル」という語句は、
フェニル基を有するC₁-C₄アルキル基であって、例え
ば、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロ
ピル等がある。「フェニル置換C₁-C₄アルコキ
シ」という語句は、フェニル基を有するC₁-C₄アルコ
キシ基であって、例えば1-フェニルメトキシ、1-フ
ェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニル
プロポキシ、4-フェニルブトキシ、2-メチル-2-
フェニルプロポキシ等がある。

50 【0009】「経口エステル形成基」という語句は、そ

れをカルボン酸基に結合させると、治療に必要な哺乳類に投与するのに適したエステル機能を形成する置換基を指す。そのような経口エステル形成基の例には、 C_1-C_4 アルキル；ベンジル；フェニル環がハロゲン、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシで置換されているベンジル； C_1-C_8 アシルオキシメチル；またはオキシメチルが C_1-C_4 アルキルまたは C_4-C_7 シクロアルキルで置換されている C_1-C_8 アシルオキシメチルが含まれる。具体的な基の例には以下のものが含まれる。メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル等；ベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 3-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2, 3-ジメチルベンジル、3, 4-ジメチルベンジル、2-エチルベンジル、3-エチルベンジル、4-エチルベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、2-エトキシベンジル、3-エトキシベンジル、4-エトキシベンジル等；アセトキシメチル等； α -アセトキシエチル、アセトキシ（シクロヘキシル）メチル等。

【0010】式Iおよび式IIの化合物は競合的NMD E拮抗薬であると信じられる。式Iの化合物は米国特許No. 4, 902, 695（1990年2月20日）に記載されており、該特許明細書をここに引用する。式IIの化合物は米国特許No. 4, 968, 678（1990年11月6日）に記載されており、該特許明細書をここに引用する。

【0011】式I及び式IIで示される化合物すべてが筋性尿意促進性尿失禁の治療に有用と考えられるが、そのような用途に好ましいある種の化合物がある。式Iの化合物に関してはXが CO_2H 、 PO_3H_2 またはテトラゾール；Yが水素、 CO_2R^3 または CO_2H ；Zが水素または CO_2H ； R^3 が C_1-C_8 アルキル、ベンジルまたは C_1-C_8 アルカノイルオキシメチル；そして R^4 が水素、またはメチルである化合物、あるいはその製剤的に許容される塩が好ましい。より好ましい式Iの化合物はXが CO_2H 、 PO_3H_2 またはテトラゾール；Yが CO_2R^3 または CO_2H ；Zが水素；そして R^3 が C_1

— C_{1-8} アルキル、ベンジル、または C_1-C_8 アルカノイルオキシメチルである化合物、あるいはその製剤的に許容される塩である。最も好ましい式Iの化合物は、Xが PO_3H_2 またはテトラゾール；Yが CO_2H ；そしてZが水素である化合物、あるいはその製剤的に許容される塩である。式IIで示される化合物については、 R^5 が CO_2R^7 ； R^6 が水素またはメチル； R^7 が水素、 C_1-C_4 アルキルまたはフェニル；mが0または1；nが1、2または3で示される化合物またはその製剤的に許容される塩が好ましい。 R^5 が CO_2H ； R^6 が水素；mが0；nが1、2または3で示される化合物またはその製剤的に許容される塩がより好ましい。最も好ましい式IIの化合物は、 R^5 が CO_2H ； R^6 が水素；mが0；nが1で示される化合物またはその製剤的に許容される塩である。その他本発明の好ましい側面は後述される。

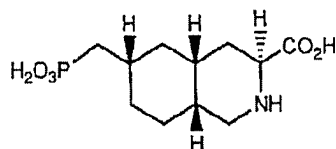
【0012】式Iおよび式IIの化合物は1以上の不斉中心を有する。従って、該化合物はジアステレオマーとして存在し得、その各々がエナンチオマーのラセミ混合物として存在し得る。式Iの化合物は4個の不斉炭素原子を有しており、それらは、YおよびZ基を有する炭素原子、 CH_2X 基を有する炭素原子、および2つの架橋頭部（ブリッジヘッド）炭素原子である。好ましい式Iの化合物群における好ましいジアステレオマーの立体配置は3SR, 4aRS, 6SR, 8aRSであり、好ましいエナンチオマーの立体配置は3S, 4aR, 6S, 8aRである。式IIの化合物は2個の不斉炭素原子を有しており、それらは、テトラゾール環を有するピペリジン環上の炭素原子と、 R^5 を有する炭素原子である。式IIの化合物における好ましいジアステレオマーの立体配置は、2, 4mシス置換化合物に関して2SR, 4RSであり、2, 4トランス置換化合物に関して2SR, 4RSである。より好ましいジアステレオマーの立体配置は2SR, 4RSである。エナンチオマーの好ましい立体配置は2R, 4Sである。式Iおよび式IIの化合物の好ましい相対的立体化学を表に例示する。

【0013】表 式Iおよび式IIの化合物の例
[表1]

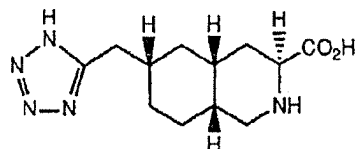
9
化合物番号

10

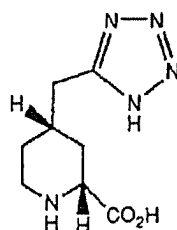
1



2



3



【0014】本明細書中、「有効な量」という語句は膀胱の収縮を阻止して尿の蓄積を促進し得る式Iまたは式IIの化合物、またはその製剤上許容される塩の量を指す。投与される化合物の具体的な量は勿論、投与される化合物、投与経路、治療されるべき具体的症状、および同様の考慮すべきこと等、特定の症例の状況により決定される。化合物は経口、経直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、経鼻、または鞘内等、様々な投与経路で投与される。通常、1日当たりの用量は活性成分約0.05 (単位) mg/kgから約80 mg/kgである。好ましい1日当たりの用量は約0.1から約50 mg/kg、理想的には約0.1から約25 mg/kgである。

【0015】下記の実験は競合的NMDA拮抗薬の膀胱収縮に対する作用を証明するために行われた。実験はウレタン麻酔(1.2 g/kg, i.pまたはs.c.投与)された雌性Sprague-Dawleyラット(300-360 g)を用いて行った。空気の通路を維持するために気管にポリエチレンチューブ(PE205)のカニューレを挿入した。カニューレは、薬物の静脈内投与のため、外頸静脈に、また血圧測定のために頸動脈または大腿動脈に配置した。変圧計に連結した経尿道膀胱カテーテルを、等容的に膀胱圧を記録するため、そして膀胱を生理的食塩水または酢酸で膨張させるために用いた。膀胱の活性および括約筋の活性の変化を記録し圧力(c mH₂O)およびファイアリング率(発射率)(スパイク/秒)として表した。データを規格化し、薬物効果を対照活性に対する%として表した。数匹の動物では、薬物投与の1週間前に脊髄をT13レベルで離断した。

【0016】膀胱の活動を定常的な等容条件下で記録した。対照実験では膀胱の動きはピークの大きさ2-16 0 c mH₂Oで、長さ12-6秒、頻度0.25-1.6

20 /分で起こるリズムカルな収縮からなっていた。膀胱収縮の幅は競合的NMDA受容体の投与の後、用量依存的に減少した。競合的NMDAの投与は又用量依存的な括約筋活性の阻害をもたらした。特に食塩水注入膀胱を有するラットでは化合物1、2および3の静脈内(i.v.)投与で膀胱収縮の大きさに用量依存性の阻害が起きた(図1、2および3)。化合物2および3の投与で、用量依存性の膀胱収縮期間の減少も起きた(図4および5)が、化合物1の投与は収縮の長さには殆ど影響しなかった(図6)。化合物2および3の投与で、用量依存性の膀胱収縮頻度の減少(収容能力の増大)が起きた(図7および8)。化合物1の静脈内投与で、用量依存性の外部尿道括約筋(EUS)活性の阻害が起きた(図9)。この競合的NMDA拮抗薬はまた、直接的な脊髄内への鞘内(i.t.)投与の後、膀胱および尿道の活性を阻害した(図10、11、12および13)。しかしながら、この競合的NMDA拮抗薬、化合物1は酢酸注入膀胱を有する動物の膀胱活性の抑制には無効であった。

40 【0017】競合的拮抗薬の膀胱収容能力への作用を以下の実験で調べた。被検動物の膀胱を空にし、次いでゆっくりと食塩水(0.04 ml/分)を注入した。膀胱内容物の一部の放出に必要な量が閾値量(収容能力)であり、放出された液体の量がボイド(空)量である。化合物1の静脈内投与で、用量依存性の閾値量の増大と、用量依存性のボイド量の減少が見られた(図14)。これらの実験は、競合的NMDA拮抗薬がその哺乳類への静脈内投与の後、用量依存性の膀胱および尿道括約筋活性阻害作用を起こすことを示している。式IおよびIIの化合物はまた鞘内投与の後にも阻害作用を発揮し、これは脊髄部位に作用することを示唆している。残念ながら

ら、これらの化合物は酢酸誘導膀胱収縮には無効であった。食塩水誘導膀胱活動抑制における化合物の能力と、酢酸誘導膀胱活動の抑制における化合物の能力との相違は、これらの条件下での膀胱活動を仲介する反射経路の中枢機構の相違を反映している。食塩水誘導膀胱活動は脳橋からの上部脊髄インプット依存性脊髄延髄反射経路により仲介される。これは次いで、副交感神経節前ニューロンを活性化する。他方、酢酸誘導膀胱活動は、上部脊髄構造と無関係の、純粋な脊髄反射経路により仲介される。従って、競合的NMDA拮抗薬は皮質または皮質下の阻害中枢が卒中、パーキンソン病、多発性硬化、または脳動脈硬化症等の神経学的異常によって損傷されているか、脅かされている、筋性尿意促進性尿失禁の治療に有用である。バーガーら (Berger et al.), J.Urol., 138, 836-838 (1987); ブラッドレーら (Bradley), Neurolog. 28, 52-58 (1978)。

【図面の簡単な説明】

【図1】化合物1の静脈内投与の後の膀胱収縮の大きさへの影響を示すグラフ。

【図2】化合物2の静脈内投与の後の膀胱収縮の大きさへの影響を示すグラフ。

【図3】化合物3の静脈内投与の後の膀胱収縮の大きさへの影響を示すグラフ。

【図4】化合物2の静脈内投与の後の膀胱収縮の長さへの影響を示すグラフ。

【図5】化合物3の静脈内投与の後の膀胱収縮の長さへの影響を示すグラフ。

【図6】化合物1の静脈内投与の後の膀胱収縮の長さへの影響を示すグラフ。

【図7】化合物2の静脈内投与の後の膀胱収縮の頻度への影響を示すグラフ。

【図8】化合物3の静脈内投与の後の膀胱収縮の頻度への影響を示すグラフ。

【図9】化合物1の静脈内投与の後の外部尿道括約筋活性への影響を示すグラフ。

【図10】化合物1の鞘内投与の後の膀胱収縮の大きさへの影響を示すグラフ。

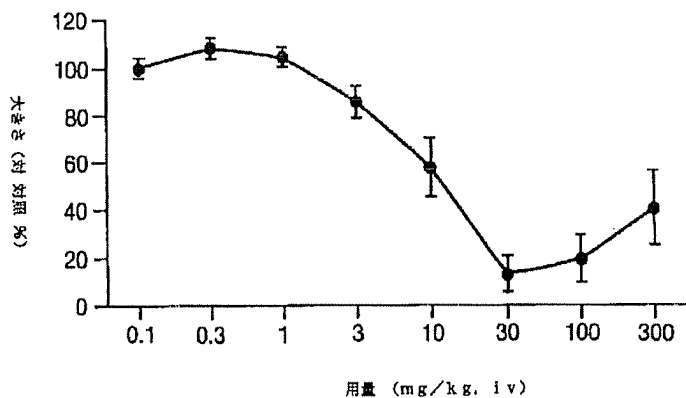
【図11】化合物1の鞘内投与の後の膀胱収縮の長さへの影響を示すグラフ。

【図12】化合物1の鞘内投与の後の膀胱収縮の頻度への影響を示すグラフ。

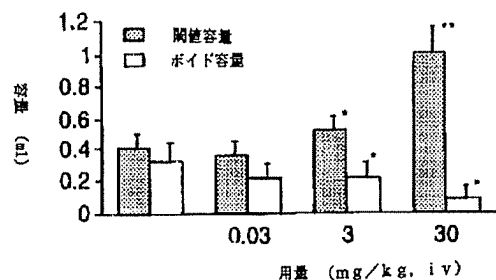
【図13】化合物1の鞘内投与の後の外部尿道括約筋活性への影響を示すグラフ。

【図14】化合物1の静脈内投与の後の閾値量およびボイド量への影響を示すグラフ。

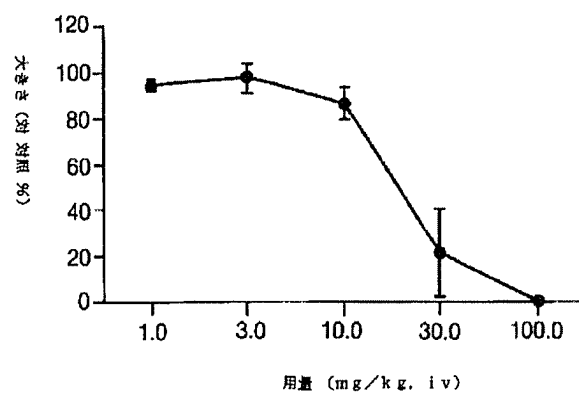
【図1】



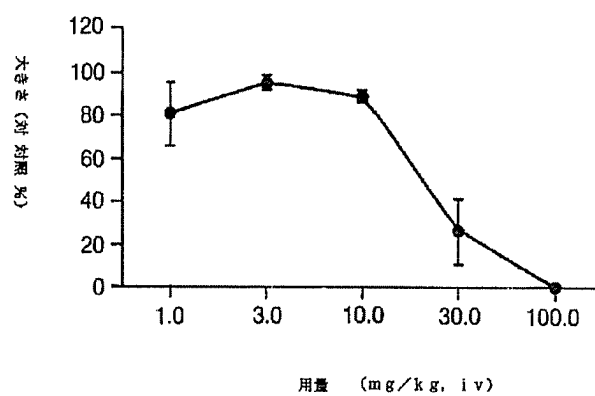
【図14】



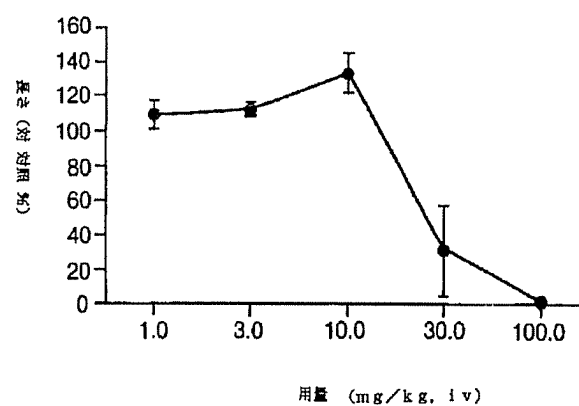
【図2】



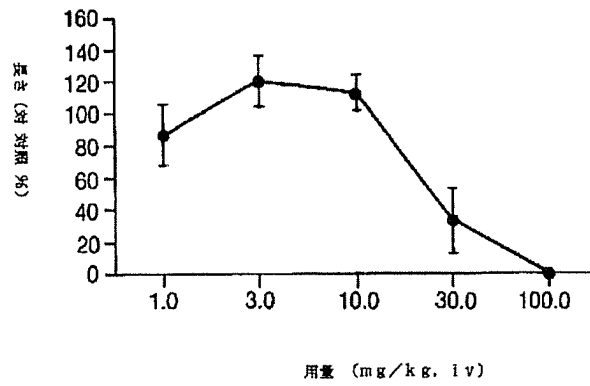
【図3】



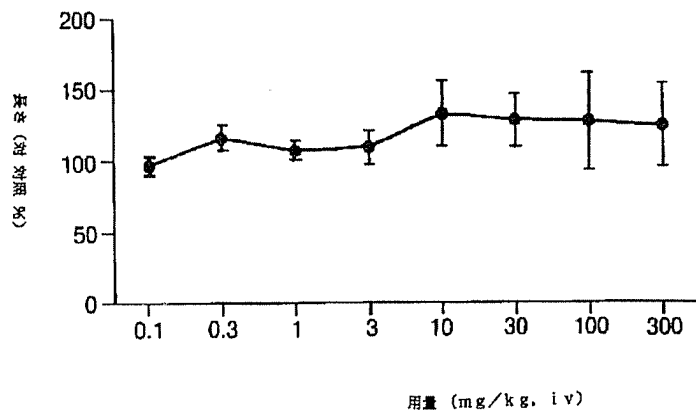
【図4】



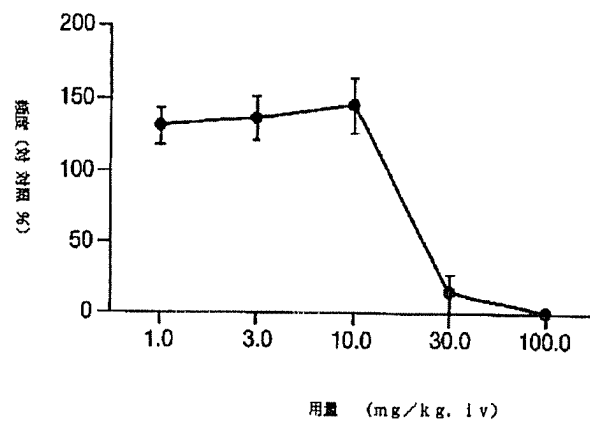
【図5】



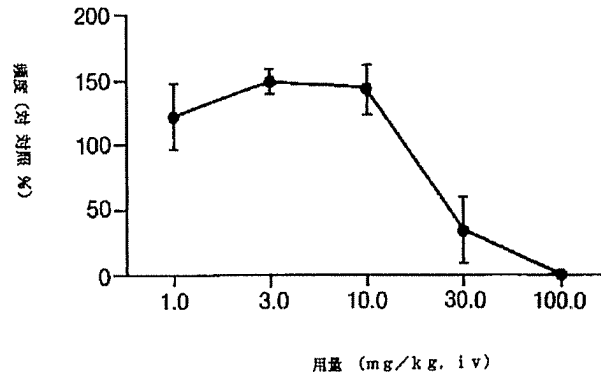
【図6】



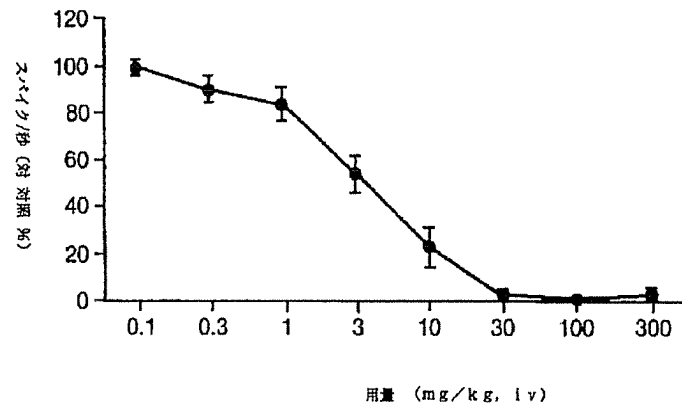
【図7】



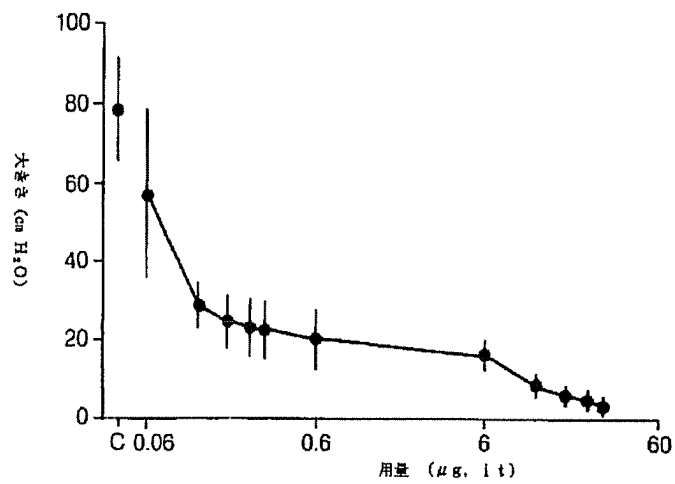
【図8】



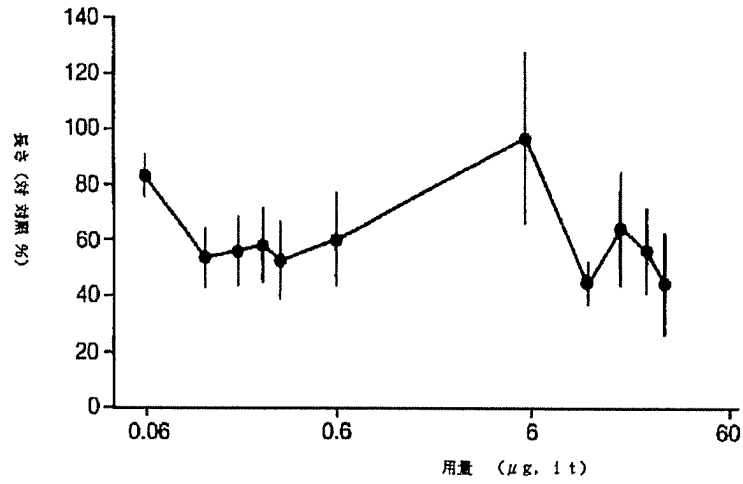
【図9】



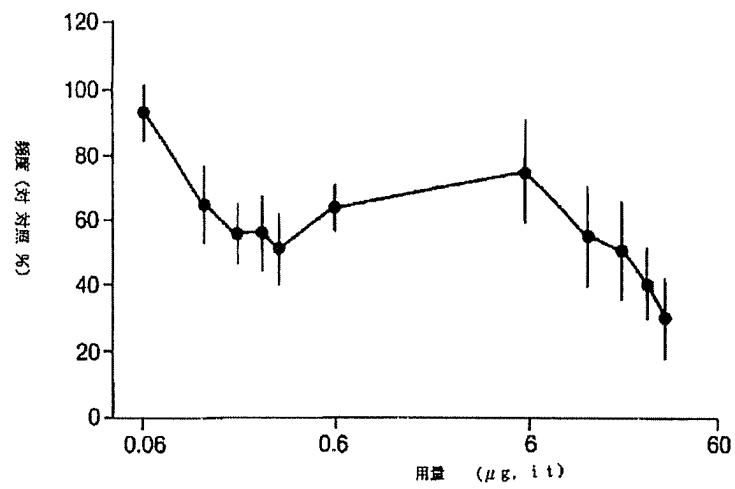
【図10】



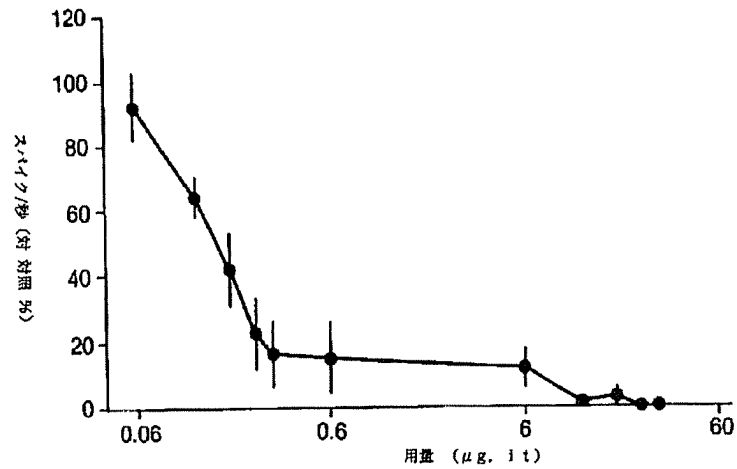
【図11】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/62		7537-4H		
// C 0 7 D 401/04	2 5 7	8829-4C		
401/06	2 5 7	8829-4C		
401/14	2 5 7	8829-4C		